

reference /

(18) 日本特許庁 (JP) (19) 公表特許公報 (A)

(11) 特許公報公表番号

特表2003-522146

(P2003-522146A)

(43) 公開日 平成15年7月22日 (2003.7.22)

(51) Int. Cl.⁷ 横断記号

F1

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

A61K 46/06

特許請求の範囲 著 (全10頁) 請求項に続く

(21) 出願番号 特願2001-557561 (P2001-557561)

(22) 出願日 平成13年2月8日 (2001.2.8)

(23) 優先権主張日 平成14年8月8日 (2002.8.8)

(24) 優先権主張国 日本

(25) 特許代理人 特許事務所

(26) 特許代理人 特許事務所

(27) 特許代理人 特許事務所

(28) 特許代理人 特許事務所

(29) 特許代理人 特許事務所

(30) 特許代理人 特許事務所

(31) 特許代理人 特許事務所

(32) 特許代理人 特許事務所

(33) 特許代理人 特許事務所

(34) 特許代理人 特許事務所

(35) 特許代理人 特許事務所

(36) 特許代理人 特許事務所

(37) 特許代理人 特許事務所

(38) 特許代理人 特許事務所

(39) 特許代理人 特許事務所

(40) 特許代理人 特許事務所

(41) 特許代理人 特許事務所

(42) 特許代理人 特許事務所

(43) 特許代理人 特許事務所

(44) 特許代理人 特許事務所

(45) 特許代理人 特許事務所

(46) 特許代理人 特許事務所

(47) 特許代理人 特許事務所

(48) 特許代理人 特許事務所

(49) 特許代理人 特許事務所

(50) 特許代理人 特許事務所

(51) 特許代理人 特許事務所

(52) 特許代理人 特許事務所

(53) 特許代理人 特許事務所

(54) 特許代理人 特許事務所

(55) 特許代理人 特許事務所

(56) 特許代理人 特許事務所

(57) 特許代理人 特許事務所

(58) 特許代理人 特許事務所

(59) 特許代理人 特許事務所

(60) 特許代理人 特許事務所

(61) 特許代理人 特許事務所

(62) 特許代理人 特許事務所

(63) 特許代理人 特許事務所

(64) 特許代理人 特許事務所

(65) 特許代理人 特許事務所

(66) 特許代理人 特許事務所

(67) 特許代理人 特許事務所

(68) 特許代理人 特許事務所

(69) 特許代理人 特許事務所

(70) 特許代理人 特許事務所

(71) 特許代理人 特許事務所

(72) 特許代理人 特許事務所

(73) 特許代理人 特許事務所

(74) 特許代理人 特許事務所

(75) 特許代理人 特許事務所

(76) 特許代理人 特許事務所

(77) 特許代理人 特許事務所

(78) 特許代理人 特許事務所

(79) 特許代理人 特許事務所

(80) 特許代理人 特許事務所

(81) 特許代理人 特許事務所

(82) 特許代理人 特許事務所

(83) 特許代理人 特許事務所

(84) 特許代理人 特許事務所

(85) 特許代理人 特許事務所

(86) 特許代理人 特許事務所

(87) 特許代理人 特許事務所

【請求項1】

(1) 放出可能な形のオキドゲンゴニストおよび (1.1)

投与部を備えて投与した場合に投与目的に達せられない、隔壁とオキドゲンゴニストを含む投与部であって、よって、外注後の投与部から放出されたア

ンタゴニストの量と、隔壁を透過して放出されたアンタゴニストの量の比

は、3.7で75rpmでUSP11型 (パドル) 装置を使用して試験装置9.0

m1中の投与部のインポートロでの1時間後の溶解に基づき、約4:1また

はそれ以上であり、ここで、アンタゴニストおよびアンタゴニストは、相互に

、互に2つの異なる薬を組成し、前記投与部、

【請求項2】 (1) 放出可能な形のオキドゲンゴニストおよび (1.1)

投与部を備えて投与した場合に投与目的に達せられない、隔壁とオキドゲンゴニストを含む投与部であって、よって、外注後の投与部から放出されたア

ンタゴニストの量と、隔壁を透過して放出されたアンタゴニストの量の比

は、3.7で75rpmでUSP11型 (パドル) 装置を使用して試験装置9.0

m1中の投与部のインポートロでの1時間後の溶解に基づき、約4:1また

はそれ以上であり、ここで、アンタゴニストは、実質的にアンタゴニストの放出を

阻む材料で覆われてコーティングされた多様な形である、前記投与部、

【請求項3】 (1) 放出可能な形のオキドゲンゴニストおよび (1.1)

投与部を備えて投与した場合に投与目的に達せられない、隔壁とオキドゲンゴニストを含む投与部であって、よって、外注後の投与部から放出されたア

ンタゴニストの量と、隔壁を透過して放出されたアンタゴニストの量の比

は、3.7で75rpmでUSP11型 (パドル) 装置を使用して試験装置9.0

m1中の投与部のインポートロでの1時間後の溶解に基づき、約4:1また

はそれ以上であり、ここで、アンタゴニストは、実質的にアンタゴニストの放出を

阻む材料で覆われてコーティングされた多様な形である、前記投与部、

【請求項4】 (1) 放出可能な形のオキドゲンゴニストおよび (1.1)

投与部を備えて投与した場合に投与目的に達せられない、隔壁とオキドゲンゴニストを含む投与部であって、よって、外注後の投与部から放出されたア

ンタゴニストの量と、隔壁を透過して放出されたアンタゴニストの量の比

は、3.7で75rpmでUSP11型 (パドル) 装置を使用して試験装置9.0

m1中の投与部のインポートロでの1時間後の溶解に基づき、約4:1また

はそれ以上であり、ここで、アンタゴニストは、実質的にアンタゴニストの放出を

阻む材料で覆われてコーティングされた多様な形である、前記投与部、

【請求項5】 (1) 放出可能な形のオキドゲンゴニストおよび (1.1)

投与部を備えて投与した場合に投与目的に達せられない、隔壁とオキドゲンゴニストを含む投与部であって、よって、外注後の投与部から放出されたア

ンタゴニストの量と、隔壁を透過して放出されたアンタゴニストの量の比

は、3.7で75rpmでUSP11型 (パドル) 装置を使用して試験装置9.0

m1中の投与部のインポートロでの1時間後の溶解に基づき、約4:1また

はそれ以上であり、ここで、アンタゴニストは、実質的にアンタゴニストの放出を

阻む材料で覆われてコーティングされた多様な形である、前記投与部、

【請求項6】 (1) 放出可能な形のオキドゲンゴニストおよび (1.1)

投与部を備えて投与した場合に投与目的に達せられない、隔壁とオキドゲンゴニストを含む投与部であって、よって、外注後の投与部から放出されたア

ンタゴニストの量と、隔壁を透過して放出されたアンタゴニストの量の比

は、3.7で75rpmでUSP11型 (パドル) 装置を使用して試験装置9.0

m1中の投与部のインポートロでの1時間後の溶解に基づき、約4:1また

はそれ以上であり、ここで、アンタゴニストは、実質的にアンタゴニストの放出を

阻む材料で覆われてコーティングされた多様な形である、前記投与部、

【請求項7】 (1) 放出可能な形のオキドゲンゴニストおよび (1.1)

投与部を備えて投与した場合に投与目的に達せられない、隔壁とオキドゲンゴニストを含む投与部であって、よって、外注後の投与部から放出されたア

ンタゴニストの量と、隔壁を透過して放出されたアンタゴニストの量の比

は、3.7で75rpmでUSP11型 (パドル) 装置を使用して試験装置9.0

m1中の投与部のインポートロでの1時間後の溶解に基づき、約4:1また

はそれ以上であり、ここで、アンタゴニストは、実質的にアンタゴニストの放出を

阻む材料で覆われてコーティングされた多様な形である、前記投与部、

するためのものである。請求項1から9記載の枠口投与形、

【請求項39】 前記のアンタゴニストは、アゴニストにより提供される前

痛に有違に影響を及ぼさない、請求項1から9記載の巨口投与形。

【調査表40】 総オビオイダゴニストを調査班！から9記帳の投与形に
取込ことを含み、総口投与形のオビオイダゴニストの習得を促す方法を

【補足事項1】 (a) オレオイドアゴニスト：および (b) 表情的に放出可能な形のナルトレシゾンを含む投与形であって、腫アゴニストおよびナルトレシゾンは少なくとも部分的に相互分散している、前記投与形。

【補説42】 オキサイドアゴニスは、オキシコドン、コデイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、レボムファンール、メペリジン、マサドン、モルヒネ、そのほかはその誘体類である。補説41「肥後の出羽」。

【脚求43】 オビオイデゴノストは埋没ヤシコンドンである、埋没項42記載の図と照。

【図表項44】 オピオイドアナスタは強石鹼が素とドロコドンである、
 補表項42記述の表参照。

【解説45】オオトイアドニストロロササハである、我々

【解説項46】 ガルトレキソンの少なくとも一部はマトリックス中にある。
濃度は41細胞の50%は。

【解説項47】 ナルトレキソンの少なくとも一部は、コーティングされた

【例4-48】 実質的に放出不可知なナトリウムは、3.6時間後にインジウムで重金属試験のナトリウムを放出するように適合している、

【請求項 49】 実質的に放出不可能な形のカルトレキソンは、36時間後

【附求項50】 其實的に支出不可能な形のナショナル・セクションは、36時間後

にインピンズで1重量%未満のナトリウムを放出するように適合している、酒

【図4明51】 実質的に支出不可能な多のナルトレキソンは、1時間後にインボでその数量を未済のナルトレキソンを支出するように適合している、請求項41記載の増減形。

【請求項52】 実質的に放出不可能な形のナトリウムイオンは、1時間後にインビデで1.0重量%未満のナトリウムイオンを析出するより先に溶け出す。

請求項41記載の投与形。

【請求項53】 実質的に放出不可逆な形のナルトレキンは、1時間後にインビボで0.5重量部未満のナルトレキンを放出するように適合している。

請求項41記載の投与形

【実験例54】 (a) オキシドアン・ブリスト：および (b) 美質質に抽出不可能な形の塩口で生部等が利用可能なオキシドアン・ブリストを含む、投与。

【脚事項56】 アゴニストおよびアンタゴニストは、少なくとも部分的に相五分岐している。両方とも4段階の段階で

【請求項56】 極口で生着するに利用可能なアンタゴニストはサルシヤ

【解説57】オビイデアドリアストスは、オキシコロン、コチン、ヒドロロン、ヒドロモルホン、レボルファノール、メペリジン、マダソン、セルと

【請求項58】 アンタゴニストの少なくとも一部はマトリックス中にある

【請求項59】 アンタゴニストの少なくとも一価はコーティングされたビ

【知事項60】 オビサイドアンタゴニストを前処理して、それを実質的に放出可能なアンタゴニストと、放出可能なオビサイドアンタゴニストとを混合する。 獨逸特許第1,650,457号

【請求項61】 とは、例えば、2000から9、41または54の数の砂と

がなされた。例えば、ベンタジリンとナロキソンの組合せが、サノフィーウーイン
トローツからタルウィン（登録商標）N×として市販されている薬用で入手可能
な錠剤が使用されている。タルウィン（登録商標）N×は、50mgの錠剤に同
等な量でベンタジリン、および、0.5mgの錠剤に同等な量でナロキソンを含む
。タルウィン（登録商標）N×は、中程度から重度の疼痛の緩解に適用されてい
る。この用途に存在するナロキソンの量は、投与する場合に低い値を示
し、ベンタジリンの薬理作用に最小限しか干渉しない。しかし、投与量が増え
ると、この組合せに存在するナロキソンの量は、投与量を増加した場合に並じ、薬
用目的でベンタジリンを抑制するものである。それ故、この薬用は、以前の
投与量が増えれば、非投与薬の薬理作用が低い。しかし、依然として
投与量が増えれば、非投与薬の薬理作用が増した状態による。非投与
薬の薬理作用が増える。重要な薬理作用の、チリジン（50mg）およびナ
ロキソン（4mg）を含む一錠の組合せが、1974年以降、ドイツで入手
可能な錠剤（ヴァロロン（登録商標）N、ゴエデック）。これらの薬物の組合せ
の薬効は、セルトと本受容体でナロキソン/チリジン/ナロキソン/ゴエデックによる。創薬的
な薬効増強およびチリジン/ナロキソンの片断である。薬物の投与量のアプレノフィンと
ナロキソンの一度の組合せが、1991年、ニューヨーランドに導入された（サ
ムグリン（登録商標）N×、レキット・コールドマツ）。

【0013】

（発明の目的および要約）

本発明の目的は、投与可能なオピオイド/チリジン/ナロキソンを供給することであり、
これは、それに含まれるオピオイド/チリジン/ナロキソンの薬理作用を増加すること
である。

【0012】

本発明の目的は、投与可能なオピオイド/チリジン/ナロキソンを供給することであり、
これは、オピオイド/チリジン/ナロキソンの薬理作用を増加することであり、オピオイド
とチリジン、またはチリジン/ナロキソンの組合せによる。創薬的
な薬効増強およびチリジン/ナロキソンの片断である。薬物の投与量のアプレノフィンと
ナロキソンの一度の組合せが、1991年、ニューヨーランドに導入された（サ
ムグリン（登録商標）N×、レキット・コールドマツ）。

【0013】

本発明の目的は、投与可能なオピオイド/チリジン/ナロキソンを供給することであり、
これは、オピオイド/チリジン/ナロキソンの薬理作用を増加することであり、オピオイド
とチリジン、またはチリジン/ナロキソンの組合せによる。創薬的
な薬効増強およびチリジン/ナロキソンの片断である。薬物の投与量のアプレノフィンと
ナロキソンの一度の組合せが、1991年、ニューヨーランドに導入された（サ
ムグリン（登録商標）N×、レキット・コールドマツ）。

【0014】

本発明の目的は、投与可能なオピオイド/チリジン/ナロキソンを供給することであり、
これは、オピオイド/チリジン/ナロキソンの薬理作用を増加することであり、オピオイド
とチリジン、またはチリジン/ナロキソンの組合せによる。創薬的
な薬効増強およびチリジン/ナロキソンの片断である。薬物の投与量のアプレノフィンと
ナロキソンの一度の組合せが、1991年、ニューヨーランドに導入された（サ
ムグリン（登録商標）N×、レキット・コールドマツ）。

【0015】

本発明の目的は、投与可能なオピオイド/チリジン/ナロキソンを供給することであり、
これは、オピオイド/チリジン/ナロキソンの薬理作用を増加することであり、オピオイド
とチリジン、またはチリジン/ナロキソンの組合せによる。創薬的
な薬効増強およびチリジン/ナロキソンの片断である。薬物の投与量のアプレノフィンと
ナロキソンの一度の組合せが、1991年、ニューヨーランドに導入された（サ
ムグリン（登録商標）N×、レキット・コールドマツ）。

【0016】

本発明の目的は、投与可能なオピオイド/チリジン/ナロキソンを供給することであり、
これは、オピオイド/チリジン/ナロキソンの薬理作用を増加することであり、オピオイド
とチリジン、またはチリジン/ナロキソンの組合せによる。創薬的
な薬効増強およびチリジン/ナロキソンの片断である。薬物の投与量のアプレノフィンと
ナロキソンの一度の組合せが、1991年、ニューヨーランドに導入された（サ
ムグリン（登録商標）N×、レキット・コールドマツ）。

【0017】

本発明の目的は、投与可能なオピオイド/チリジン/ナロキソンを供給することであり、
これは、オピオイド/チリジン/ナロキソンの薬理作用を増加することであり、オピオイド
とチリジン、またはチリジン/ナロキソンの組合せによる。創薬的
な薬効増強およびチリジン/ナロキソンの片断である。薬物の投与量のアプレノフィンと
ナロキソンの一度の組合せが、1991年、ニューヨーランドに導入された（サ
ムグリン（登録商標）N×、レキット・コールドマツ）。

【0018】

本発明の目的は、投与可能なオピオイド/チリジン/ナロキソンを供給することであり、
これは、オピオイド/チリジン/ナロキソンの薬理作用を増加することであり、オピオイド
とチリジン、またはチリジン/ナロキソンの組合せによる。創薬的
な薬効増強およびチリジン/ナロキソンの片断である。薬物の投与量のアプレノフィンと
ナロキソンの一度の組合せが、1991年、ニューヨーランドに導入された（サ
ムグリン（登録商標）N×、レキット・コールドマツ）。

たは、オビイデアアングニストと共にカプセルに含めることができる。

[0032]

アタタゴニストが、アタタゴニストの形状を現実に近う類似形状を含むマトリックスで覆われている。本発明の実施形態において、マトリックスはペレット形であり得る。ペレットは、オビイデアアングニストを個別のマトリックスに分断できるか、または、オビイデアアングニストと共にカプセルに含めることができる。

[0033]

本発明の特定の薬形態において、アタタゴニストの一部は、マトリックス中にあり、および/またはオビイデアアングニストの一部はコーティングを被ることであり得る。

[0034]

37°Cで75rpmでUSP I型（バド）試験器を使用して試験管900 ml 1中への崩壊率の1時間後に崩壊した、外圧後に崩壊率が放出されたアタタゴニストの量と、崩壊率から放出されたアタタゴニストの量に、上記に開示した表4：1またはそれ以上の比を有する。本発明の特定の薬形態において、崩壊率は、1時間後に90%以上のアタタゴニストを放出し、外圧を食料した投与率は、1時間後に90%以上のアタタゴニストを放出する。別の薬形態において、崩壊率は、1時間後に80%以上のアタタゴニストを放出し、外圧を食料した投与率は、1時間後に40%以上のアタタゴニストを放出する。別の薬形態において、崩壊率は、1時間後に10%以上のアタタゴニストを放出し、外圧を食料した投与率は、1時間後に40%以上のアタタゴニストを放出する。別の薬形態において、崩壊率は、1時間後に20%以上のアタタゴニストを放出し、外圧を食料した投与率は、1時間後に20%以上のアタタゴニストを放出する。

[0035]

本発明の特定の薬形態において、37°Cで75rpmでUSP I型（バド）試験器を使用して試験管900 ml 1中への崩壊率の1時間後の崩壊に基づいた、外圧後に崩壊率が放出されたアタタゴニストの量と、崩壊率から放

出された崩壊アタタゴニストの量の比は、10：1またはそれ以上、50：1またはそれ以上、または100：1またはそれ以上である。

[0036]

本発明の特定の薬形態において、アタタゴニストはナットレオニンまたは類似剤に含有可能なものである。該薬形態において、崩壊率は、好ましくは、上記の崩壊率に比べて、1時間で、0.25mg未満、好ましくは0.125mg以下のナットレオニンを放出する、好ましくは、外圧を食料した投与率は、同じ条件下で、1時間で0.25mg以上のナットレオニンを放出する。

[0037]

本発明の特定の薬形態において、37°Cで75rpmでUSP I型（バド）試験器を使用して試験管900 ml 1中への崩壊率の1時間後の崩壊に基づいた、外圧後に崩壊率が放出されたアタタゴニストの量と、崩壊率から放出された崩壊アタタゴニストの量の比は、10：1またはそれ以上、50：1またはそれ以上、または100：1またはそれ以上である。

[0038]

投与形の特定の薬形態において、実質的に放出不可能な形のアタタゴニストは、36時間後にインドで15重量%未満を放出するように開示している。投与形の特定の薬形態において、実質的に放出不可能な形のアタタゴニストは、36時間後にインドで15重量%未満を放出するように開示している。投与形の特定の薬形態において、実質的に放出不可能な形のアタタゴニストは、36時間後にインドで3重量%未満を放出するように開示している。投与形の特定の薬形態において、実質的に放出不可能な形のアタタゴニストは、36時間後にインドで1重量%未満を放出するように開示している。投与形の特定の薬形態において、実質的に放出不可能な形のアタタゴニストは、36時間後にインドで0.5重量%未満を放出するように開示している。

[0039]

本発明は、本明細書に開示した各部分を参照して、オビイデアアングニストの崩壊率の方法に開示する。該方法は、崩壊率のオビイデアアングニスト、オビイデアアングニストと共に錠剤を含むことを含む、ここでオビイデアア

に利用できるようにする。本発明の投与形態の範囲は、オビオイドアブゴニストを効果利用できるようにするので、本発明は、かかる利用を余る手段を必要としない。さらに、本発明は、薬品を簡便的に調製または圧射した薬液、注射薬の形態外による、オビオイドアブゴニストの含有物の「タンピング (amping)」作用の阻害性を取り得る。

【0062】

「阻害性」なる語は、本発明の目的では、血中（例えば血漿中）濃度（レベル）を、8から24時間の範囲におよび、少なくとも1日と最少は1日1回（1日1回の投与の範囲）により、治療用（最小有効濃度）を維持する（「M.E.C.」）内を、投与レベルより低く維持するような濃度での、投与投与からのオビオイドアブゴニストの放出として定義する。

【0063】

本発明は、薬品を投与した患者の、より安全な薬品（例えばより平価薬品が少なく）、並びに、血中の濃度のより少ない、薬品を提供し得る。

【0064】

特定の薬品形態において、2つのオビオイドアブゴニストの組合せが製剤に含まれる、さらなる薬品形態において、1つ以上のオビオイドアブゴニストを含む、さらにオビオイドアブゴニストを含む、かかるオビオイドアブゴニストは、さらなる薬品を、これは例えばアスピリン、アセトアミノフェン、オステオロイド、炭水化物（「NSAID」、NMDAアブゴニスト、およびシクロオキシゲナーゼ-1阻害剤（「COX-1阻害剤」）を含む。

【0065】

またさらなる薬品形態において、特定の他の薬剤の作用を余るオビオイドアブゴニスト、例えば、炭水化物、炭水化物または抗ヒスタミン薬を含むことができる。

【0066】

本発明の目的では、「オビオイドアブゴニスト」なる語は、「オビオイド」または「オビオイド類似体」なる語と同義であり、2つ以上のオビオイドアブゴニストの組合せを含む、またはオビオイド類似体、組合アブゴニスト-アブゴニスト、部

分アブゴニスト、医薬的に許容可能なその塩、その立体異性体、そのエーテルおよびエステル、およびその混合物を含む。

【0067】

本発明の目的では、「オビオイドアブゴニスト」なる語は、2つ以上のオビオイドアブゴニストの組合せを含む、塩、医薬的に許容可能なその塩、その立体異性体、そのエーテルおよびエステル、並びにその混合物を含む。

【0068】

本明細書に開示した本発明は、開示したオビオイドアブゴニストおよびアブゴニストの次の医薬的に許容可能なその塩を含むことを意味する。医薬的に許容可能な塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、セリウム塩等の金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ金属塩；トリエタールミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N、N-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩；糖酸塩、炭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；希酸塩、硝酸塩、炭酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、亜硫酸塩等の有機酸塩；メタンサルホン酸塩、ベンゼンサルホン酸塩、p-トルエンサルホン酸塩等のスルホン酸塩；アルドール塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等のアミノ酸塩を含むがこれに限定されない。

【0069】

本明細書に開示したオビオイドアブゴニストおよびアブゴニストのいくつかは、1つ以上の芳香中心を含み、従って、エナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性体を含む。本発明はまた、全てのかかる同位体、並びに、そのラセミおよび分拆体およびその混合物を含むと意味する。本発明は、医薬的に化合物が、オレフィン二重結合または他の炭素不斉中心を含む場合、特に、不純物、および/または他の薬品異性体の存在を含むものと、全ての互変異性体が、同時に本発明に包含されるものとを、

【0070】

本明細書に使用したような「立体異性性」なる語は、空間的その分子の配置の異なる、互換の分子の全ての立体異性体の総称である。それは、互換に異性ではない（ジアステレオマー）2つ以上のキラル中心を有する化合物のエンタジオ

マ—および置性体を含む—

00717

「キラル中心」なる語は、4つの異なる基が付着している炭素原子を意味する

100721

「エナチオマー」とは「エナンチオ」なる語は、その鏡像に重ね合わせることができず、従って、光学的に活性である分子を意味し、ここで、エナンチオマーは、一方が偏光面を回転させ、その鏡像は、逆の方向に偏光面を回転させる。

100731

「う」なるのは、せいぜい「い」の前の「ん」の音と「ん」の音とを結合した音である。これは音学的に不可能である。

100743

『浮城物語』の序文に「浮城物語」とあるが、これは「浮城物語」の誤りである。

[0075]

本邦内はさらに、唇口部と形のオビオイドアゴニストの凡庸の危険性を減少する方法と照する、該方法は、本明細書に記述したような唇口部形状のオビオイドアゴニストを提供することを含む。

【0076】

(国産木材の活用)

[illegible][illegible]

ンタニル、メバリン、メブタジノール、メカゾリン、メサドン、メトドン、モ
ルビネ、ミロフィイン、ナルセイン、ニコモルビネ、ノルボルブアノール、ノル
メサドン、シロメフィイン、タルブアフェン、ノルモルビネ、ノルビバリン、アヘン
、オキシコドン、オキシモルブアフェン、ロベリタム、ベンタジリン、フェナドネ
ソン、フェノメゾプアジン、フェナゾリン、フェノペリドン、ロミゾジン、ピリト
カミド、プロブアフェン、プロロジン、プロバリン、プロホセキソフェン、
スフェンタニル、チリジン、トラマドール、前記のいずれかの化合物、前記のい
ずれかの化合物を含む錠剤または錠剤でない、特定の形状形状において、特定のオ
ピオイド製剤中のオピオイドアゴニストの量は、約75mgから750mgで
あり得る。

[0086]

特定の好ましい実施形態において、オピオイドアゴニストは、ヒドロコドン、
モルビネ、ヒドロモルブアフェン、オキシコドン、コデイン、レボルブアノール、メバ
リン、メサドン、オキシモルブアフェン、アプレルフィン、フェンタニルおよびそ
の誘体、ジバリン、ヘロイン、トラマドール、エトルフィン、ジヒドロエト
ルフィン、ブトルブアノール、レボルブアノール、またはその塩またはその誘体
カフイン、プロメドール、またはその塩またはその誘体、オピオイドアゴ
ニストは、オキシコドンまたはヒドロコドンである。10mgの投与量のヒドロ
コドンに比べて、等価の鎮痛効果のこれらのオピオイドを、以下の表1に示す
。

[表1]

表1：等価の鎮痛効果のオピオイド

オピオイド	計算投与量
オキシコドン	15.5
コデイン	90.0
ヒドロコドン	15.0
ヒドロモルブアフェン	3.395F
レボルブアノール	1.8
メバリン	135.0

メサドン
9.0
モルビネ
27.0

ヒドロコドンおよびオキシコドンは、疼痛の管理に効果的であるが、オピオイ
ドに通常に依存しているか、または、非依存性オピオイドを使用している
例外による、その乱用は増加している。他のオピオイドでの乱用の頻度により、
オピオイドを、特に悪化した期間である期間において継続的アゴニストと
相換えて投与した場合には、乱用の危険性が減少することが確認された。リンネ
から、非依存性ヒドコドン、薬性で、または、ナルレキソンと相換えたア
プレルフィン、Drug and Alcohol Dependence 1
992:30:263-274;メンデルソン・ジュニア、アヘン依存症治療
者におけるアプレルフィンとナルレキソンの併用性、Clin Pharm
Ther. 1996;60:105-114;同方法、参照してここで引用する
。しかし、これらの置き換えは、通常例に依る不可避的なオピオイドアゴ
ニストを必要ない。むしろ、オピオイドアゴニストは、既投与した場合
に薬物依存性増加され、ホストが通常例にアゴニストおよびアノキニストを代
する生薬類に依拠して投与に利用可能となり、アゴニスト作用を行う所す。

[0087]

ヒドロコドンは、複数の中症程度および重度の疼痛をもつ、生命危険状態
薬物および疼痛薬である。化学的には、ヒドロコドンは、4,5-エポキシ
-メトキシン-17-メチルモルブアノール-6-オンであり、ジヒドロコデイン
として知られる。他のオピオイドと同様に、ヒドロコドンは習慣性であり得、
モルビネ型の薬物依存性を引き起す。通常例の量でのヒドロコドンは、他のアヘ
ン類薬品と同様に、呼吸を抑制する。

[0088]

ヒドロコドコドンも、欧州（ベルギー、ドイツ、ギリシャ、イタリア、ルクセ
ンブルグ、ノルウェーおよびスイス）で新薬として入手できる。米国に取扱い
、ドイツで、試験例として入手できる。試験例として使用するために、塩硫酸
またはヒドロコドンは、米国で、中国または中国産の疼痛の疼痛に、非ア
ヘン薬物と一定の割合（すなわち、イブプロフェン、アセトアミノフェン、ア

スピリン等) としてのみ市販されている。

168097

一般に、次の成分の塩化コドロンは、アセトアミノフェンに相当せられ、2、5、7、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476、477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492、493、494、495、496、497、498、499、500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、511、512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、524、525、526、527、528、529、530、531、532、533、534、535、536、537、538、539、540、541、542、543、544、545、546、547、548、549、550、551、552、553、554、555、556、557、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、584、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、600、601、602、603、604、605、606、607、608、609、610、611、612、613、614、615、616、617、618、619、620、621、622、623、624、625、626、627、628、629、630、631、632、633、634、635、636、637、638、639、640、641、642、643、644、645、646、647、648、649、650、651、652、653、654、655、656、657、658、659、660、661、662、663、664、665、666、667、668、669、670、671、672、673、674、675、676、677、678、679、680、681、682、683、684、685、686、687、688、689、690、691、692、693、694、695、696、697、698、699、700、701、702、703、704、705、706、707、708、709、710、711、712、713、714、715、716、717、718、719、720、721、722、723、724、725、726、727、728、729、730、731、732、733、734、735、736、737、738、739、740、741、742、743、744、745、746、747、748、749、750、751、752、753、754、755、756、757、758、759、760、761、762、763、764、765、766、767、768、769、770、771、772、773、774、775、776、777、778、779、780、781、782、783、784、785、786、787、788、789、790、791、792、793、794、795、796、797、798、799、800、801、802、803、804、805、806、807、808、809、810、811、812、813、814、815、816、817、818、819、820、821、822、823、824、825、826、827、828、829、830、831、832、833、834、835、836、837、838、839、840、841、842、843、844、845、846、847、848、849、850、851、852、853、854、855、856、857、858、859、860、861、862、863、864、865、866、867、868、869、870、871、872、873、874、875、876、877、878、879、880、881、882、883、884、885、886、887、888、889、890、891、892、893、894、895、896、897、898、899、900、901、902、903、904、905、906、907、908、909、910、911、912、913、914、915、916、917、918、919、920、921、922、923、924、925、926、927、928、929、930、931、932、933、934、935、936、937、938、939、940、941、942、943、944、945、946、947、948、949、950、951、952、953、954、955、956、957、958、959、960、961、962、963、964、965、966、967、968、969、970、971、972、973、974、975、976、977、978、979、980、981、982、983、984、985、986、987、988、989、990、991、992、993、994、995、996、997、998、999、1000、1001、1002、1003、1004、1005、1006、1007、1008、1009、1010、1011、1012、1013、1014、1015、1016、1017、1018、1019、1020、1021、1022、1023、1024、1025、1026、1027、1028、1029、1030、1031、1032、1033、1034、1035、1036、1037、1

10801

[illegible]

15091

オキシコドンは、米国で、例えばオキシコドンチン（登録商標）として、パーデュー・フアーマー・P. から、10mg、20mg、40mgまたは80mgの

如チオキシゴンドンを含む口投与用の放出新製剤として、オキシ R（登録商標）としてパージェュー・アーマー・P から、5 mg の塩酸チオキシゴンドンを含有する緩放出アプセル剤として市販されている。本剤は、オキシ R アンドゴンドンを含有する緩放出アプセル剤と可能に結合し、かかる全ての剤型を適合するものとする。

129921

好ましう変形形において、本剤中のオキシイブuprofenゴニースは、カルトニキニン、サルメフェン、シクラザン、レボロカブファンおよび他の成分を含む特定の好ましう変形形において、オキシイブuprofenゴニースはナロキシロンまたはナロキシロンである。特定の変形形において、薬理的に放出不可能な形で存在するオキシイブuprofenゴニースの量は、約10 mgから275 mgであり、

100931

[illegible]

プロキノンとの併用は、動物投与後及び試験に乏しである。薬物は肝臓の代謝により変化するが、肝臓を通過する初期濃度よりも血中に低く吸収されると報告されている。つまり、非経口投与した場合はより高用量に近い効果を有すると報告されている。

g.y より多い吸入口腔投与量で、24時間未満では完全に代謝される報告されている。五匹以上のラットでプロキシノンの35%は吸収されたと報告されている。ワインバーガー、ラング(1968)はラット腎臓での研究、Clin Pharmac Ther. (1968) 44: 339-340.

[0044]

他のオピオイドアナログとして、例えばシクラゾシンおよびナルトレキソン（

[illegible]

[0128]

本発明の1つの好ましい実施形態において、棒状放出部は、オレオイドアゴニストを含む細胞子を含み、細胞子は、0.1 mmから約2.5 mm、好ましくは約0.5 mmから約2 mmの直径を有する。

101271

[illegible]

[0128]

オビオイドアゴニストおよび実質的に放出不可解なオビオイドアノタゴニスト

[illegible]

[0129]

割合を定めるため、1日当たりのコア・リングを利用した、本邦内に生産された製品に、反倾销税の賦課を決定し得、これにより歩留率の異なる問題も回避することが可能となる。反倾销税の賦課を決定し得、更に、関係国と歩留率により異なるものがある場合には、歩留率に応じて、更に減額した、一定の、関係国の平均のコア・リングは、本邦内に生産された製品に、反倾销税を賦課する。これは、関係国の平均のコア・リングは、本邦内に生産された製品に、反倾销税を賦課する。これは、関係国の平均のコア・リングは、本邦内に生産された製品に、反倾销税を賦課する。

101301

[illegible]

水漏れから形成された型物の弾性を調整せざるために好適であることが判明され、
ている他の型物には、ポリエチレンテリコーム、ポリビレンテリコーム、プタ
ジエンテリコーム、およびはたはポリブタジエンが含まれる。クエン酸トリエチルが
、水相のニカドセルコースの水溶性成分物に対する増粘剤に好ましい可塑剤である。

[0144]

少量のタリクを添加することは、水性成分物の加工中水相環境を低下させ、
そして型物体として作用することが容易に提出されている。

[0145]

コーティングビーズの調剤方法

水性の熱硬化性ビーズ型物を加工して、ポリオキソポリアゴニストトリマーにコ
ーティングされている「パリエル」(Du Pont) 18/20ビーズな
どの不溶性熱硬化性ビーズをコーティングした場合、多量の増された型物の熱硬化
性ビーズは、その後、商業的な射出成形用のポリオキソポリアゴニストととも
にゼラチンプロピルに入れられることができる。この説明は、製造され、そして増
りの液体（例えば、増粘剤または増粘剤）が添加したときに、ポリオキソポリア
ゴニストの効果を改善するのを助けた放出用液をもたらす。

[0146]

本特許の熱硬化性ビーズ型物は、例えば、製造されて、増粘剤にさらされ、その
後、乾燥にさらされたときに、ポリオキソポリアゴニストをゆっくり放出する。本発
明の水性の不溶性熱硬化性プロピルは、例えば、熱水性材料による上塗り層を硬化さ
せることによって、可塑剤熱水性材料に添加される方法を取ることができる。さらなる成分また
は硬化剤を含有することによって、型硬化力を減らすことなどによって硬化させ
ることができる。原料熱硬化性樹脂のプロピルは、例えば、増粘剤 (Gu
taric acid) コーティング物の厚さを調整することによって変えることができる。

[0147]

ポリオキソポリアゴニストがコーティングされた型物体またはビーズは、例えば、
増粘剤水に溶解し、その後、Wasser不溶性使用して、増粘剤型物（例え

ば、ヌ・パリエル18/20ビーズ）にスプレーすることによって製造すること
ができる。必要の場合には、ビーズに対するヌ・パリエルの割合を増加するために、
かつ、または増粘剤を製造するなどのために、ビーズをコーティングする前に、さ
らなる成分がまた追加することができる。例えば、増粘剤（例えば、オキソポリ（
増粘剤）、これはColorcon, Inc. から市販されている）とともに
、または着色剤を伴うことなく、とドキシプロピルメチルセロースなどを含む型
増粘剤を添加する。そして増粘剤（例えば、増粘剤）を添加して、その後、この
増粘剤をビーズに塗布することができる。得られたコーティング増粘剤の型物（この
例では、ビーズ）は、その後、必要の場合には、増粘剤に相当する増粘剤を減速の
粘性増粘剤コーティング物から得るためにパリエルの増粘剤を上塗りすることができる。増
粘剤パリエルの一例は、とドキシプロピルメチルセロースを含むパリエルの増
粘剤。しかし、この分野で知られている増粘剤組成はすべて使用することができ
る。パリエルの増粘剤組成は、増粘剤組成を改良させることができる。

[0148]

ビーズは、その後、熱水性材料の水溶性成分物を上塗りすることができる。熱水
性材料の水溶性成分物は、好ましくは、商業的な型の可塑剤、例えば、クエン酸ト
リエチルをともに含む。エチルセロースの可塑剤配合された水溶性成分物、例えば
、アクアコート（登録商標）またはシュアリス（登録商標）などを使用するこ
とができる。シュアリス（登録商標）が使用される場合、可塑剤を別々に追加
する必要はない。あるいは、アクリルポリマーの可塑剤配合された水溶性成分物、例え
ば、ナイロキチン（登録商標）などを使用することができる。

[0149]

本特許のコーティング装置は、好ましくは、可塑剤組成、可塑剤および硬化剤
（すなわち、水）に加えて、反応および製品の反応をもたらす着色剤を含有す
る。着色剤は、熱水性材料の水溶性成分物の付与に、またはそれに加えて、増粘
剤の不溶性成分物の増粘剤に加えることができる。例えば、着色剤は、増粘剤とともに水
溶性ポリマー溶液に着色剤を、その後、可塑剤（アクアコート（登録商標））に對
して硬化剤を使用することによって、アルコールまたはプロピレングリコールに
溶けやすい成分物、硬化されたアルミニウムスレーキ、および二酸化チタンなどの

ルコースなどの1つ以上の糖水性材料を含むことができる。

101541

環境を改善するために有用な材料、例えば、カルボナート系ポリマー類に存在する炭酸の鎖はポリエスチルから構成されるポリカーボネートを含むことがである。

1521

第74, 088, 864号(これらすべては説明してここに図が込まれる)に開示される方法のような方法によって形成させることができる。このような極端は、円形、三角形、四角形、楕円形、不規則形、その他などの任意の形状を有するものであつてよい。

101581

マトリックス配合剤

本発明の他の実施形態において、散放性配向物は、上記に示されるような散放性コーティング剤を有するマトリックスによって形成される。本発明はまた、オイドアンタゴニストを実験的に放出不可固化するコーティング層がコーティングされた、オゾイドアンタゴニストの粒子およびオゾイドアンタゴニストの粒子。

を含む樹脂組成物を、この場合、アゴニストおよびアンタゴニストは、オピオイドアゴニストのベンジトロピカン環を好ましい範囲内で、かつ、かつオピオイドアゴニストを1日1回の投与または1日2回の投与で投与する場合は、トリップスに分類されている。従って、オピオイドアゴニストに含有するために適切な材料は、マトリックスを形成させるために使用される方法に依存する。

[0159]

例示は、マトリックスは、オピオイドアゴニストおよび実質的な放出不可能なコーティングを有するオピオイドアンタゴニストに加えて、下記を含むことができる：

融点性材料および、または融点性材料、例えば、ゴム、セルロースエーテル、アクリル樹脂、タンパク質性材料（その両者は非熱的であることを望ましい）、およびオピオイドの放出された組成物をもたらす他の任意の面質の材料を含む。融点性材料または融点性材料を本発明に出して使用することができる。

[0160]

融点性の種類（ $C_{12}-C_{18}$ 、特に $C_{12}-C_{14}$ ）の置換化水素または置換炭素化合物、例えば、脂肪酸、置換アルコール、置換糖のグリセルエステル、ミセルオイルおよび樹脂組成物と組み合わせるためにステアリルアルコールなど、そしてポリアルキルエーテルグリコール。

[0161]

これらのポリマーの中で、アクリルポリマー、特にオキトラセリド（置換糖）RSPG（セルロースエーテル）、特にヒドロキシアルキルセルロースおよびカルボキシルアルキルセルロースが好ましい。融点性材料は、少なくとも1つの水性材料または融点性材料を1%~80%（重量比）含有することができる。

[0162]

融点性材料が水不溶性である場合、例えば、好ましくは、25℃から90℃の温度を有する、置換化水素材料の中で、置換糖アルコールが好ましい。融点性材料は、少なくとも1つの置換化水素材料を80%（重量比）まで含有することができる。

[0163]

好ましくは、融点性材料は、少なくとも1つのポリアルキルグリコールを60%（重量比）まで含有することができる。

[0164]

融点性材料は、好ましくは、アルキルセルロース、アクリル樹脂およびシタリル樹脂のポリマーおよびコポリマー、セラック、ゼイン、水素化ポリシロ、水素化糖質、またはこれらの混合物からなる群から選択される。本発明のいくつかの好ましい実施例において、融点性材料は、伝統的に茶色可能なアクリルポリマーであり、これには、アクリル樹脂およびシタリル樹脂のポリマー、メタクリル樹脂、メタクリル樹脂メタコポリマー、メタクリル樹脂エトキシエチル、メタクリル樹脂ジノエチル、メタクリル樹脂アミノアルキルポリマー、ポリ（ビニルメタクリル樹脂メタクリル）、ポリ（メタクリル樹脂）（置換糖）、ポリメタクリレート、ポリアクリルアミド、ポリ（融点メタクリル樹脂）、およびメタクリル樹脂グリセリル（メタクリル樹脂メタクリル）、ポリ（メタクリル樹脂）（置換糖）、ポリメタクリレート、ポリコポリマーが含まれるが、これらに限定されない。他の実施例において、融点性材料は、ヒドロキシアルキルセルロース（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなど）などの材料、および前記の混合物から選択される。

[0165]

好ましい融点性材料は水に不溶であるが、多少なりとも脂溶性融点性材料および/または融点性材料を含む。好ましくは、本発明において有用な融点性材料は、融点性3.0℃から約20.0℃であり、好ましくは約4.5℃から約9.0℃である。融点性材料は、天然または合成されたワックス、置換アルコール（ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、ステアリンアルコール、セチルアルコールまたは好ましくはトリステアリンアルコールなど）、置換糖（これには、置換糖エステル、置換糖グリセリド（モノグリセリド、ジグリセリド）およびトリグリセリド）が含まれるが、これらに限定されない。水素化糖質、置換糖、ノーマルワックス、ステアリン酸、ステアリルアルコール、ならびに置換水素酸を有する融点性材料は、融点性材料を含むことができる。置換ワックスには、例えば、蜂ロウ、グリコワックス、カスターワックスおよびノナパワックスが含まれる。本発明の目的のために、ワックス材料は、置

[0172]

実施例1では、オビセイダアンタゴニスト（ナルトレキソンHCl）の重量的な放出不可能な形が、このアンタゴニストを重量的に放出不可能にするコーティング物をナルトレキソン粒子にコーティングすることによって構築される。

【0194】

配合:

【0195】

成分

量、ユニット (mg)

ナルトレキソンHCl 5.0

増粘剤 (30/35タジウム) 50.0

オパドレイ・ホワイト-Y-5-7068 2.5

精製水 42.5*

上塗り 17.1*

オパドレイ・ホワイト-Y-5-7068 3.02*

精製水 17.1*

放出不可能コーティング物

(オビセイダアンタゴニストを

実質的に放出不可能にするために)

オパドレイ・ホワイト-Y-5-7068 (増粘剤) 12.10

クエン酸トリエチル 2.42

タルク 4.84

精製水 49.21*

上塗り 17.1*

オパドレイ・ホワイト-Y-5-7068 4.12

精製水 23.3*

合計 84.0

*増粘剤分として増粘剤に増粘するだけである。

【0196】

方法:

1. 増粘剤 ナルトレキソンHClを顆粒体に溶解する。溶解したら、オパドレイ・ホワイトを加えて、均一な混合物が得られるまで混合を続ける。

2. 負荷 増粘剤コーティング装置を使用して上記の混合物を粒状体に塗布する。

3. 上塗り オパドレイ・ホワイトを顆粒体に分散布することによって上塗りを施す。増粘剤コーティング装置を使用して、この分散布物も、ナルトレキソンHClが包蔵された粒状体に塗布する。

4. 増粘剤コーティング オパドレイ・ホワイト-Y-5-7068、クエン酸トリエチル、タルクおよび増粘剤を混合することによって放出不可能コーティング物の増粘剤を調製する。増粘剤コーティング装置を使用して、この分散布物も、食品および上塗りされた粒状体に塗布する。

5. 上塗り オパドレイ・ホワイトを顆粒体に分散布することによって別の上塗り層を調製する。増粘剤コーティング装置を使用して、この分散布物も、放出不可能のコーティングがされたナルトレキソン粒状体に塗布する。

6. キュア処理 粒状物を45℃で約48時間キュア処理する。

【0197】

要約

本発明2では、オビセイダアンタゴニスト（ナルトレキソンHCl）の重量的な放出不可能な形がナルトレキソンHCl（含有増粘剤として調整される、この型は、このアンタゴニストを重量的に放出不可能にするマトリックスに分散布れたナルトレキソンHCl）から構築される。

【0198】

配合:

【0199】

成分

量、ユニット (mg)

ナルトレキソンHCl 5.0

リン酸二カルシウム 50.0

ポリ (D1-ラクトイド-C-α-D-グリコリド) 12.0

ポリマー (PLGA)

MW=100,000

製造方法

合計 10.0

*PLGAポリマーを含むためのビーズとして使用される。

【0200】

方法:

1. 溶液調製 混合によってPLGAと溶解ニチルを溶解する。
2. 混合 ナルトレキソニンHC1およびリン酸ニカルシウムを流動化コーティン装置に入れ、上流液をスプレーすることによって製造する。

【0201】

実施例3

実施例3では、オキドアドナゴニスト（ナルトレキソニンHC1）の溶解的組成物であるが、ナルトレキソニンHC1の抽出液がベレットとして製造される。

【0202】

配合:

【0203】

成分	量、ユニット (mg)
ナルトレキソニンHC1	5.0
オキドアドナゴニスト	100.0
ステアラルアルコール	55.0
合計	160.0

方法:

1. 抽出 ステアラルアルアルコールのフレークを溶解剤中に浸す。
2. 混合 ナルトレキソニンHC1、オキドアドナゴニストおよび抽出されたステアラルアルコールをインジェクション混合槽で混合する。
3. 抽出 混合液を二軸スクリーン押出機に連続的に供給し、得られたストランドをコンベア上に集める。
4. 冷却 ストランドをコンベア上で冷却する。
5. ベレット化 冷却されたストランドを、ベレタイザーを使用してベレットに

切斷する。

6. 凍結 ベレットを型型にして、所望する厚み、幅を定める。

【0204】

実施例4

ナルトレキソニンHC1ビーズを含む前記凍結とドロコドン抽出液製剤

【0205】

成分	量、ユニット (mg)
凍結凍結とドロコドン	30.0
ステアラルアルコール	44.0
無水リン酸ニカルシウム (加水)	62.0
凍結凍結とドロコドン	62.0
ベレタイザー	20.0
ナルトレキソニンHC1ビーズ (実施例1)	94.0
ステアリン酸マグネシウム	2.0
オキド・レッド	10.0
製剤	56.7
合計	314.0

*製剤水分として生産時に蒸発するだけである。

【0206】

方法:

1. 抽出 ステアラルアルコールのフレークを溶解剤中に浸す。
2. 混合 凍結凍結とドロコドン、抽出されたステアラルアルコール、無水リン酸ニカルシウム、凍結凍結とドロコドン、抽出されたベレタイザーをインジェクション混合槽で混合する。
3. 抽出 混合液を二軸スクリーン押出機に連続的に供給し、得られた製剤をコンベア上に集める。
4. 凍結 抽出物をコンベア上で冷却する。
5. 粉砕 冷却された製剤を、製剤粉砕機を使用して粉砕する。
6. 混合 粉砕された製剤、ナルトレキソニンHC1ビーズ (実施例1) から得ら

れるもの、およびステアリン酸マゲネシウムを試過する。

7. 圧縮部 得られた造粒物を、乾留プレス機を使用して圧縮成形する。

8. コーティング オバドライを造粒剤に分散することによって乾燥コーティング剤を製造し、これを錠剤コアに塗布する。

【0207】

製造例5

ナルトレキノンHCl 1塩化物を含む重晶石とドロコドン製剤を配合し、

【0208】

成分 量/ユニット (mg)

重晶石とドロコドン 30.0

ステアリン酸アルコール 44.0

卵水リン酸二カルシウム (粉末化) 62.0

微結晶セルロース 62.0

ペーパグリーゼリセル 20.0

ナルトレキノンHCl 1塩化物 (製造例2) 70.0

ステアリン酸マゲネシウム 2.0

オバドライ・レッド 10.0

製剤水 53.7*

合計 320.0

*製剤水分として圧縮前に添加するだけである。

【0209】

方法:

1. 粉砕 ステアリン酸アルコールのフレークを重晶石機に通す。

2. 混合 重晶石とドロコドン、粉砕されたステアリン酸アルコール、無水リン酸二カルシウム、微結晶セルロースおよびペーパグリーゼリセルをタインシエル製混合機で混合する。

3. 押出 混合物を二軸スクリー押出機に連続的に供給し、得られた造粒物をコンベア上にある。

4. 冷却 押出機をコンベア上で冷却する。

5. 粉砕 冷却された押出物を、重晶石機を使用して粉砕する。

6. 混合 粉砕された押出物、ナルトレキノンHCl 1塩化物 (製造例2から得られるもの)、およびステアリン酸マゲネシウムを混合する。

7. 圧縮部 得られた造粒物を、乾留プレス機を使用して圧縮成形する。

8. コーティング オバドライを錠剤コアに分散することによって乾燥コーティング剤を製造し、これを錠剤コアに塗布する。

【0210】

製造例6

ナルトレキノンHCl 1塩化物を含むオキシンドロコドンHCl 1塩化物製剤

【0211】

成分 量/ユニット (mg)

オキシンドロコドンHCl 20.00

スプレー乾燥ラクトース 60.26

ホビドン 6.00

オバドライ・レッド R330D (乾燥型) 10.00

トリアセチン 2.00

ステアリン酸アルコール 25.00

タルク 2.50

ステアリン酸マゲネシウム 1.25

ナルトレキノンHCl 1塩化物 (製造例1) 84.00

オバドライ・ピンク 6.00

製剤水 34.00*

合計 215.50

*製剤水分として圧縮前に添加するだけである。

【0212】

方法:

1. 粉砕 混合によってオバドライ・レッド R330Dをトリアセチンで可塑化する。

2. 造粒 オキシンドロコドンHCl 1塩化物乾燥ラクトースおよびホビドンを乾燥ラクトースに入れ、上を混合機を回す。

3. 粉砕 湿状態を固形式インペーミルに通す。

4. 乾燥 水分含有率が低くなる場合には湿状態を乾燥する。

5. らう引き ステアリン酸アルコールを乾燥し、得られたステアリン酸アルコール

を混合下で湿状態に加えることによって上記湿状態をろう引きする。

6. 冷却 らう引きされた湿状態を強制冷却装置で冷却する。

7. 粉砕 冷却されたろう引き湿状態を固形式インペーミルに通す。

8. 混合 粉砕されたろう引き湿状態、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび

びナトリウムレキソソルホンC1ペース（実施例1から得られたもの）を混合する。

9. 圧縮成形 得られた混合物を、熱圧プレス機を使用して圧縮成形する。

10. コーティング オバドライを乾燥水に分散することによって湿潤コーティング溶液を調製し、これを塗布コーアに塗布する。

【0213】

実施例2

ナトリウムレキソソルホンC1湿状態を含むオキシドソルホンC1湿状態調製

【0214】

成分 量、ユニット (mg)

オキシドソルホンC1 20.00

スプレー乾燥ラクトース 50.00

ポビドン 5.00

オキドラギットRSG30D（乾燥品） 10.00

トリアセチン 2.00

ステアリン酸アルコール 25.00

タルク 2.50

ステアリン酸マグネシウム 1.25

ナトリウムレキソソルホンC1湿状態（乾燥品） 70.00

オバドライ・ベンゾ 6.00

総量 240.00*

合計 201.00

* 残留水分として生成物に残留するだけである。

【0215】

方法：

1. 溶液調製 混合によってオキドラギットをトリアセチンで可溶化する。

2. 湿状 オキシドソルホンC1、スプレー乾燥ラクトースおよびポビドンを湿状溶液状態に入れ、上記溶液を加える。

3. 粉砕 湿状態を固形式インペーミルに通す。

4. 乾燥 水分含有率が低くなる場合には湿状態を乾燥する。

5. らう引き ステアリン酸アルコールを乾燥し、得られたステアリン酸アルコールを混合下で湿状態に加えることによって上記湿状態をろう引きする。

6. 冷却 らう引きされた湿状態を強制冷却装置で冷却する。

7. 粉砕 冷却されたろう引き湿状態を固形式インペーミルに通す。

8. 混合 粉砕されたろう引き湿状態、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよびナトリウムレキソソルホンC1湿状態（実施例1から得られたもの）を混合する。

9. 圧縮成形 得られた混合物を、熱圧プレス機を使用して圧縮成形する。

10. コーティング オバドライを乾燥水に分散することによって湿潤コーティング溶液を調製し、これを塗布コーアに塗布する。

【0216】

湿状態調製

ナトリウムレキソソルホンC1の湿状態調製ペレットを含むヒドロキソソルホンC1湿状態

調製

配合：

【0217】

成分

ヒドロキソソルホンC1 12.0

オキドラギットRSG30D 76.5

エチルセルロース 4.5

ステアリン酸アルコール 27.0

ナトリウムレキソソルホンC1ペレット 240.0

（乾燥品3）

ハードポリアンカブレル

合計 300.0

方法:

1. 溶剤 スチアリルアルコールのフレークを溶解剤中に還す。
2. 混合 ヒドロモルホン(C1)、オクタデカント、エチルセルローズおよび溶剤を混合し、溶剤をフレイクをフレイク中に混合する。
3. 押出 混合物を二軸スクリーン押出機に供給し、得られたストランドをコンベア上に集める。
4. 冷却 ストランドをコンベア上で冷却する。
5. ペレット化 冷却されたストランドを、ペレタイザーを使用してペレットに切断する。
6. 選別 ペレットを選別して、所望する顆粒部分を集める。
7. カブセル化 120mgの押出量で得られたヒドロモルホン(C1)ペレットおよび2.40mgのナットレキソニン(C1)ペレット (選別)から得られたものをハードポリアンカブレルに集める。

【0218】

実験例1

ナットレキソニン(C1)ヒーズを含む顆粒石炭とヒドロコドン微結晶製剤

【0219】

量/成分 量/ユニット (mg)

塩酸ヒドロコドン 30.0

スチアリルアルコール 41.0

無水リン酸二カルシウム (粉末) 62.0

微結晶セルローズ 62.0

ベンゼングリセリン 20.0

ナットレキソニン(C1)ヒーズ 84.0

《製造例1》

スチアリン酸マグネシウム 2.0

オクタデカント、レフト 10.0

合計 55.7

合計 314

*顆粒水分として生成物に添加するだけである。

【0220】

方法:

1. 溶剤 スチアリルアルコールのフレークを溶解剤中に還す。
2. 混合 無水リン酸とヒドロコドン、溶解されたスチアリルアルコール、無水リン酸二カルシウム、微結晶セルローズおよびベンゼングリセリンをフレイク中に混合する。
3. 押出 混合物を二軸スクリーン押出機に供給し、得られたストランドをコンベア上に集める。
4. 冷却 押出物をコンベア上で冷却する。
5. 溶剤 冷却された押出物を、溶解剤を使用して溶解する。
6. 混合 溶解された押出物、ナットレキソニン(C1)ヒーズ (《製造例1》から得られるもの) およびスチアリン酸マグネシウムを混合する。
7. 圧縮成形 得られた混合物を、微結晶石炭を使用して圧縮成形する。
8. コーティング オバドドライを結晶化に分散することによって微結晶コーティング液を製造し、これを錠剤コアに塗布する。

【0221】

実験例1

ナットレキソニン(C1)無水リン酸とヒドロコドン微結晶製剤

【0222】

量/成分 量/ユニット (mg)

無水リン酸とヒドロコドン 30.0

スチアリルアルコール 41.0

無水リン酸二カルシウム (粉末) 62.0

微結晶セルローズ 62.0

ベンゼングリセリン 20.0

ナットレキソニン(C1)微結晶 70.0

(実施例2)

ステアリン酸マグネシウム	2.0
オパドライ・レッド	10.0
結晶水	55.7
合計	300.5

*結晶水として生成物に添加するだけである。

【0223】

方法:

1. 原料 ステアリン酸マグネシウムのプレーを製粉機に送る。
2. 混合 直鎖二価ヒドロコドン、粉砕されたステアリン酸マグネシウム、無水リン酸二カルシウム、架橋剤セリコルおよびベンゼングリセリルをラインジェル混合機で混合する。

3. 押出 混合物を二軸スクリュー押出機に連続的に供給し、得られた生成物をコンベア上に乗める。

4. 冷却 押出物をコンベア上で冷却する。

5. 粉砕 冷却された押出物を、製粉機を使用して粉砕する。

6. 混合 粉砕された押出物、ナットレキノンHC13重合物 (実施例2から得られるもの) およびステアリン酸マグネシウムを混合する。

7. 圧縮成形 得られた混合物を、炭素プレス機を使用して圧縮成形する。

8. コーティング オパドライを樹脂液に分散することによって得たコーティング液を塗布し、これを乾燥コップに塗布する。

【0224】

実施例11

ナットレキノンHC13重合物を含むオキシコンドンHC1 (除水性樹脂)

【0225】

成分	質量(g)
----	-------

オキシコンドンHC1	20.00
スプレー乾燥ラクトース	50.75
ホビドン	5.00

オパドドライ R530D (乾燥重量)	10.00
トリアセチン	2.00
ステアリン酸マグネシウム	25.00
タルク	2.50
ステアリン酸マグネシウム	1.25
ナットレキノンHC13重合物 (1)	84.00
オパドドライ・ピンク	6.00
結晶水	34.00
合計	215.00

*結晶水として生成物に添加するだけである。

【0226】

方法:

1. 押出成形 混合によってオパドドライをトリアセチンで増量化する。
2. 造粒 オキシコンドンHC1、スプレー乾燥ラクトースおよびホビドンを樹脂母液液に入れ、上記混合物を加える。

3. 粉砕 造粒物を回転式インペクターミルに送る。

4. 乾燥 水分含有量が所定の場合には乾燥機を乾燥する。

5. ろう引き ステアリン酸マグネシウムを添加し、乾燥したステアリン酸マグネシウムを添加して混合物を加えることによって上記混合物をろう引きする。

6. 冷却 ろう引きされた混合物を乾燥機で冷却する。

7. 粉砕 冷却されたろう引き混合物を回転式インペクターミルに送る。

8. 混合 粉砕されたろう引き混合物、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよびナットレキノンHC13重合物 (乾燥物1から得られたもの) を混合する。

9. 圧縮成形 得られた混合物を、炭素プレス機を使用して圧縮成形する。

10. コーティング オパドドライを樹脂液に分散することによって得たコーティング液を塗布し、これを乾燥コップに塗布する。

【0227】

実施例12

ナットレキノンHC13重合物を含むオキシコンドンHC1 (除水性樹脂)

【0226】

成分	量/ユニット (mg)
オキシコドンHCl	20.00
スプレー乾燥ラクトース	58.75
ポリドン	5.00
オイドラギットRS30D (乾燥度9)	10.00
トリアセチン	2.00
ステアリルアルコール	25.00
タルク	2.00
ステアリン酸マグネシウム	1.25
ナルトレキソンHCl (乾燥度2)	70.00
オイドライ・ゼンク	5.00
総量	34.00*

合計 201.00

*薬量水分として生成物に調整するだけである。

【0229】

方法:

1. 溶液調製 割合によってオイドラギットをトリアセチンで溶解化する。
2. 溶液 オキシコドンHCl、スプレー乾燥ラクトースおよびポリドンを溶解剤溶液に入れ、上記溶液を加える。
3. 粉砕 湿粉物を固形をインペバーミルに通す。
4. 乾燥 水分含有量が許さざる程度には湿粉物を乾燥する。
5. ろ過 5.ろ過 ステアリルアルコールを溶解し、溶解したステアリルアルコールを前項下で湿粉物に加えることによって上記湿粉物をろ過する。
6. 清浄 ろ過されたろ過物を乾燥機で乾燥する。
7. 粉砕 乾燥されたろ過物を乾燥機でインペバーミルに通す。
8. 混合 粉砕されたろ過物を、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよびナルトレキソンHCl (乾燥度2) を混合する。
9. 圧縮成形 得られた湿粉物を、乾燥プレス機を使用して圧縮成形する。

10. コーティング オイドライを顆粒状に分離することによって顆粒コーティング層を調製し、これを乾燥コアに塗布する。

【0230】

乾燥度1.3

ナルトレキソンHClの顆粒成形ペレットを含むヒドロモルホンHCl (乾燥度

90%)

配合:

【0231】

成分	量/ユニット (mg)
ヒドロモルホンHCl	12.0
オイドラギットRSPO	76.0
ニゲルゼリローズ	4.5
ステアリルアルコール	27.0
ナルトレキソンHClペレット	240.0

(乾燥度3)

ハードマシニングカプセル

合計 360.0

方法:

1. 粉砕 ステアリルアルコールのブランクを乾燥機に通す。
2. 混合 ヒドロモルホンHCl、オイドラギット、ニゲルゼリローズおよび得られたステアリルアルコールをワインディング混合機で混合する。
3. 押出 混合物を二軸スクリー押出機に連続的に供給し、得られたストランドをコンベア上に集める。
4. 冷却 ストランドをコンベア上で冷却する。
5. ペレット化 冷却されたストランドを、ペレタイザーを使用してペレットに切斷する。
6. 選別 ペレットを選別して、所定する割合で混合する。
7. カプセル化 120.0 mgの押出物を含むヒドロモルホンHClペレットおよび240.0 mgのナルトレキソンHClペレット (乾燥度3) から得られたも

レキソンの良率が、本実施例の場合には1:15から1:3.0のナルトレキソン(mg)/ヒドロコソド(mg)の比率であること、そして配製型(Lampere)の/無菌性の抽出比が少なくとも4:1であり、好ましくはそれよりも大きいことを示している。あるいは、0.25mg/粒のナルトレキソンの無菌な抽出液から抽出され、そして0.25mg以上のナルトレキソンが抽出した投与形から抽出されていることが明らかにされ得る。

【0241】

実施例5

ナルトレキソンC1ピーズ

配合:

【0242】

成分

量、mg

工程1.

薬物成分

ナルトレキソンC1

0.5

ノンハイレイコビーズ

81.4

(30:35メッシュ)

オパドライ・クリア

0.8

(ヒドロキシプロピルメチル

セルローズ)

量

工程2.

アニオン性

オキドラギットL30D (塩酸)

0.3

ポリマー

クエン酸トリアタール

1.6

タルク

3.1

水 (乾燥後に蒸発する)

工程3.

乾燥抽出物

オキドラギットRS30D (塩酸)

17.9

クエン酸トリアタール

4.5

タルク

水 (乾燥後に蒸発する)

8.8

工程4.

シール層

オパドライ・クリア

3.2

(ヒドロキシプロピルメチル

セルローズ)

水 (乾燥後に蒸発する)

合計 (乾燥後)

108

ピーズ製造手順

1. ナルトレキソンC1およびオパドライ・クリアを水に溶解する。Wuissler不溶性を用いて流動床コーターにおいてこの溶解液をノンハイレイコビーズにスプレーする。

2. オキドラギットL30D、クエン酸トリアタールおよびタルクを水に分散する。流動床コーターにおいてこの分散液を流動床コーターにスプレーする。

3. オキドラギットRS30D、クエン酸トリアタールおよびタルクを水に分散する。流動床コーターにおいてこの分散液をピーズにスプレーする。

4. オパドライ・クリアを水に溶解する。流動床コーターにおいてこの溶液をピーズにスプレーする。

5. ピーズを80度で24時間キュア乾燥する。

【0243】

製造方法

1. 流動床乾燥機がタイプ11 (パドル)、37度で75rpm

2. サンプリングの間隔: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 30

3. 媒体: 1時間のSGF/その後SIF

分析手法: 高速液体クロマトグラフィー

相対および回収:

ピーズ (10.8mg) は下記の溶解液を有することが抽出された:

【0244】

重量 (mg)

1 2 4 12 24 30

2. 混合されたオバドライを水に溶解する。表面にコーターにおいて樹脂膜のビーズを形成コーティングする。

3. 等量のオキシソリンビーズおよびナトリウムレキソソリンビーズを混合する。ハードゼラチンカプセルで包む。

【0252】

要領2.2

ナトリウムレキソソリンビーズを含む樹脂膜を水に溶解する。

配合:

【0253】

成分	量 (g)
樹脂膜	0.0
オキシソリン	12.0
オキシソリン	2.0
オキシソリン	3.5
オキシソリン	3.5
オキシソリン	4.0

工程1.

樹脂膜

オキシソリン

オキシソリン

オキシソリン

オキシソリン

オキシソリン

オキシソリン

オキシソリン

オキシソリン

オキシソリン

オキシソリン

オキシソリン

オキシソリン

オキシソリン

オキシソリン

オキシソリン

オキシソリン

オキシソリン

オキシソリン

オキシソリン

オキシソリン

オキシソリン

オキシソリン

オキシソリン

(要領2.6)

*MSCRビーズを溶かすために、ナトリウムレキソソリンビーズは、要領2.2の工程4におけるタイムと同等としてオバドライ・ブルーを溶解する必要がある。

【0254】

要領手帳

1. オキシソリンおよびオキシソリンRS300を水に溶解する。樹脂膜を水に溶解する。

2. ビーズをローター-スクリュー型に入れ、樹脂膜を混合および均質化させる。

3. ローター-スクリュー型において上記ビーズを均質コーティングする。

4. オキシソリンRS300、RL300、クエン酸トリエチル、タルクおよびクエン酸トリエチルを水に分散する。Waterproofingを用いて樹脂膜コーターにおいて上記ビーズをコーティングする。

5. ビーズ (MSCRビーズ) をキュア処理する。

6. 等量のMSCRビーズおよびナトリウムレキソソリンビーズを混合する。ハードゼラチンカプセルで包む。

【0255】

要領2.3

要領2.3

ナトリウムレキソソリン (C) の樹脂膜をベレット

配合:

【0256】

成分	量 (g)
ナトリウムレキソソリン	2.0
オキシソリン	0.0
スチレン/アクリルコポリ	15.0
ステアリン酸	15.0
ブチル化ジメチルシリコン	1.0

合計 121.0

ナトリウムレキソソリン

オキシソリン

スチレン/アクリルコポリ

ステアリン酸

ブチル化ジメチルシリコン

合計

121.0

ナトリウムレキソソリン

オキシソリン

スチレン/アクリルコポリ

ステアリン酸

ブチル化ジメチルシリコン

方法:

1. 原料 ステアリアルアルコールのフレークを乾燥機に送す。
2. 混合 ナルトレキソソールHC1、オイドラゼット、乾燥されたステアリアルアルコール、ステアリン酸および8HTをフライングミルで混合して混合する。
3. 押出 混合物を二軸スクリュー押出機に連続的に供給し、得られたストランドをコンベア上に集める。
4. 冷却 ストランドをコンベア上で冷却する。
5. ベレット化 冷却されたストランドを、ベレタイザーを使用して1mmのベレットに切断する。
6. 選別 ベレットを選別して、所望する粒径、成分を揃える。

【0257】

製造方法

1. 樹脂-単量体混合物タイプ11 (VAT)分、37°Cで75rpm
2. サンプリング時間: 1、2、4、8、12、24、36
3. 媒体: 1時間のSGF/その後51F
4. 分析装置: 高濃度クロマトグラフィー

結果:

【0258】

時間 (時間)	1	2	4	8	12	24	36
抽出した平均%	1.3	2.0	2.0	3.0	4.0	5.2	6.2

スクリーンを必要に応じて

ナルトレキソソールベレットを乳状液および乳濁液で冷却して、冷却時間の間まじし

【0259】

製造方法: 上記と同じ

結果:

【0260】

抽出した平均% 33.5

したがつて、無数のベレットの厚さは、1時間まで0.026mmであり、乾燥されたときには1時間である。無数の無数のベレットの厚さはまた4:1よりも大きい。これは、図2にグラフで示されている。

【0261】

製造方法

ナルトレキソソールHC1の押出成形ベレット

配合:

【0262】

成分	部/部 (g/g)
ナルトレキソソールHC1	2.0
オイドラゼットRSP0	96.0
ステアリアルアルコール	22.0
二軸スクリュー押出機	6.0
アクリルビドクロキソルエン	1.0

(8HT)

合計 127.0

方法:

1. 原料 ステアリアルアルコールのフレークを乾燥機に送す。
2. 混合 ナルトレキソソールHC1、オイドラゼット、乾燥されたステアリアルアルコール、二軸スクリュー押出機に連続的に供給し、得られたストランドをコンベア上に集める。
3. 押出 混合物を二軸スクリュー押出機に連続的に供給し、得られたストランドをコンベア上に集める。
4. 冷却 ストランドをコンベア上で冷却する。
5. ベレット化 冷却されたストランドを、ベレタイザーを使用してベレットに切断する。
6. 選別 ベレットを選別して、所望する粒径、成分を揃える。

【0263】

製造方法

4. 試薬：水添炭素(高圧タイプ)1 (バドメ)、37°Cで7.5×pm

5. サンプリング時間：1、2、4、8、12、24、36

6. 媒体：1時間のSCF-その後のSIF

7. 分析方法：高濃度体シロマトグラフィー

結果：

【0264】

時間 (分) 1 2 4 8 12 24 36

溶解した平均% 3.1 5.0 8.0 12.2 14.7 10.0 24.5

シミュレートされた酸化速度

ナルトレキソニンベレットを溶解および乳剤で溶解して、溶解時間の変化を示す。

た。

【0265】

試験方法：上記と同じ

結果：

【0266】

時間 (分) 1

溶解した平均% 35.4

したがって、溶解したベレットの量は、1時間で0.062mgであり、溶解したとき1時間で0.728mgである。溶解したベレットの比率もまた4:1よりも大きい。これは、図24にグラフで示されている。

【0267】

試験方法

ナルトレキソニンベレットを溶解および乳剤で溶解して、溶解時間の変化を示す。

C1 CRカプセル

配合：

【0268】

成分 量/ユニット (mg)

ヒドロモルホンC1 12.0

オイドラキトRSP0 76.5

エチルセルロース 4.5

スチアリアルコール 27.0

ナルトレキソニンC1ベレット 121.0

(試験例23)

ハードラテンカプセル

合計 241.0

方法：

1. 材料 スチアリアルコールのフレイクを試験容器に置く。

2. 混合 ヒドロモルホンC1、オイドラキト、エチルセルロースおよび溶解したスチアリアルコールをツインシーム混合機で混合する。

3. 押出 混合物を二重スクリーン押出機に供給し、得られたストランドをコンベア上に集める。

4. 冷却 ストランドをコンベア上で冷却する。

5. ベレット化 冷却されたストランドを、ペレタイザーを回してベレットに切斷する。

6. 選別 ベレットを選別して、所望する強い部分を集める。

7. カプセル化 120mgの押し成形されたヒドロモルホンC1ベレットおよび121mgのナルトレキソニンベレット (試験例23から得られたもの) をオイドラテンカプセルに集める。

【0269】

試験方法

ナルトレキソニンC1の押し成形ベレットを溶解する得られるヒドロモルホンC1 CRカプセル

配合：

【0270】

成分 量/ユニット (mg)

ヒドロモルホンC1 12.0

オイドラキトRSP0 76.5

エチルセルロース 4.5

2. オキドラギット、クエン酸トリブチルを水に分散する。溶液コンタナーにおいてこの分散液を蒸留装置で蒸気をスプレーする。
3. オキドラギット、クエン酸トリブチルおよびタルクを水に分散する。蒸気コンタナーにおいてこの分散液を蒸気をスプレーする。
4. HFMを水に溶解する。蒸気コンタナーにおいてこの溶液を蒸気にスプレーする。
5. ビーズを60度で24時間キュア処理する。

【0274】

製造方法

1. 米国一歩法用タイプ111 (VDF), 37度で75 r.p.m
2. サンプルング時間: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36
3. 媒体: 1時間のSGF/その残量
4. 分析時間: 蒸気液体クロマトグラフィー

結果および考察:

蒸気のビーズからのナトリウムイオンの蒸気

【0275】

時間 (分)	1	4	8	12	24	36
--------	---	---	---	----	----	----

検出された平均値: 2 2 4 5 6 33

蒸気ビーズからのナトリウムイオンの蒸気

【0276】

時間 (分)	1
--------	---

検出された平均値: 100

配合27B オキシ/NX CR製剤

【0277】

成分	組成 (重量%)
----	----------

工程1.

蒸気	オキシ/NX CR製剤	10.0
	スプレー乾燥剤	60.25
	オキシ/NX CR製剤	5.0

オキドラギットSSOD (乾燥)	10.0
トリアセチン	2.0
ステアリルアルコール	25.0
タルク	2.5
マグネシウム	1.25

工程2.

オキシ/NX CR製剤	125
(上記)	
ナトリウムイオンCRビーズ	140

【0278】

製造方法 (オキシ/NX CR製剤)

1. 蒸気乾燥装置を使用して、オキドラギット・トリアセチン分散液をオキシドランC1、スプレー乾燥剤とスプレー乾燥剤にスプレーする。
2. 蒸気乾燥装置を使用して、乾燥剤をスプレーする。
3. ステアリルアルコールを添加し、乾燥剤をスプレーする。
4. 冷却された乾燥剤を乾燥剤に置き。
5. 蒸気乾燥装置を使用して、乾燥剤をタルクおよびステアリルアルコールで乾燥化する。
6. ナトリウムイオンCRビーズを上記乾燥剤と混合し、乾燥剤にスプレーする。

【0279】

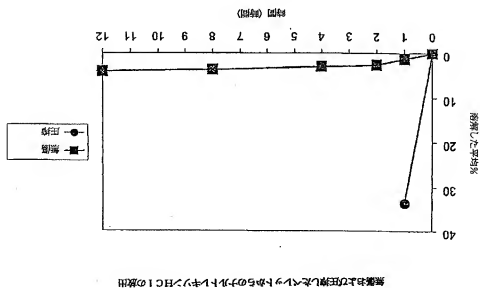
製造方法

1. 米国一歩法用タイプ111 (VDF), 37度で75 r.p.m
2. サンプルング時間: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36
3. 媒体: 900 mlのpH6.5のリン酸緩衝液
4. 分析方法: 蒸気液体クロマトグラフィー

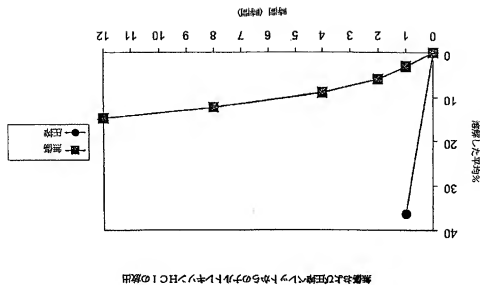
オキシ/NX CR製剤は下記の成分を含むことが示された:

蒸気乾燥剤からのナトリウムイオンの蒸気

【図2】



【図3】



International Applications: Mr.
BETTMAN and Sad

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	UNCLASSIFIED
1. REPORT NUMBER	N707-486-1416
2. SECURITY CLASSIFICATION	UNCLASSIFIED
3. SECURITY CLASSIFICATION OF ABSTRACT	UNCLASSIFIED
4. ABSTRACT	Abstract is contained in the document.
5. ABSTRACT SECURITY CLASSIFICATION	UNCLASSIFIED
6. AUTHOR	FELIX, RICHARD
7. AUTHOR ADDRESS	FELIX, RICHARD
8. AUTHOR ORGANIZATION	FELIX, RICHARD
9. AUTHOR ADDRESS	FELIX, RICHARD
10. AUTHOR ADDRESS	FELIX, RICHARD
11. AUTHOR ADDRESS	FELIX, RICHARD
12. AUTHOR ADDRESS	FELIX, RICHARD
13. AUTHOR ADDRESS	FELIX, RICHARD
14. AUTHOR ADDRESS	FELIX, RICHARD
15. AUTHOR ADDRESS	FELIX, RICHARD
16. AUTHOR ADDRESS	FELIX, RICHARD
17. AUTHOR ADDRESS	FELIX, RICHARD
18. AUTHOR ADDRESS	FELIX, RICHARD
19. AUTHOR ADDRESS	FELIX, RICHARD
20. AUTHOR ADDRESS	FELIX, RICHARD
21. AUTHOR ADDRESS	FELIX, RICHARD
22. AUTHOR ADDRESS	FELIX, RICHARD
23. AUTHOR ADDRESS	FELIX, RICHARD
24. AUTHOR ADDRESS	FELIX, RICHARD

40801 N. 20th Street, Suite 100, Phoenix, AZ 85016